

09/876,883
#4



日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2000年 6月 7日

出 願 番 号

Application Number:

特願2000-170822

出 願 人

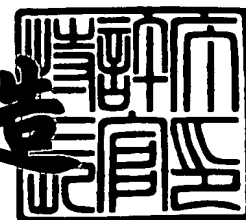
Applicant(s):

高砂香料工業株式会社

2001年 5月18日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2001-3041650

【書類名】 特許願

【整理番号】 PTK32

【提出日】 平成12年 6月 7日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07C 49/11

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県平塚市西八幡 1 丁目 4 番 1 1 号 高砂香料工業株式会社 総合研究所内

 【氏名】 氏原 秀雄

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県平塚市西八幡 1 丁目 4 番 1 1 号 高砂香料工業株式会社 総合研究所内

 【氏名】 渡部 真哉

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県平塚市西八幡 1 丁目 4 番 1 1 号 高砂香料工業株式会社 総合研究所内

 【氏名】 山本 健

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県平塚市西八幡 1 丁目 4 番 1 1 号 高砂香料工業株式会社 総合研究所内

 【氏名】 萩原 利光

【特許出願人】

 【識別番号】 000169466

 【氏名又は名称】 高砂香料工業株式会社

 【代表者】 新村 嘉也

【代理人】

 【識別番号】 100095968

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 坂口 啓子

【電話番号】 0338141326

【選任した代理人】

【識別番号】 100086542

【弁理士】

【氏名又は名称】 臼村 文男

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 038450

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9806855

【包括委任状番号】 9806854

【プルーフの要否】 要

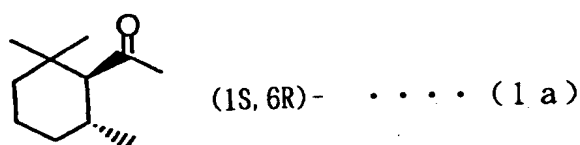
【書類名】 明細書

【発明の名称】 (1 S, 6 R) - 2, 2, 6 - トリメチルシクロヘキシルメチルケトン及び／又は (1 R, 6 S) - 2, 2, 6 - トリメチルシクロヘキシルメチルケトン、それらの製造方法並びにそれらを含む香料組成物

【特許請求の範囲】

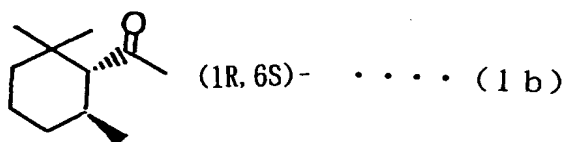
【請求項 1】 式 (1 a)

【化 1】



で示される (1 S, 6 R) - 2, 2, 6 - トリメチルシクロヘキシルメチルケトン及び／又は式 (1 b)

【化 2】



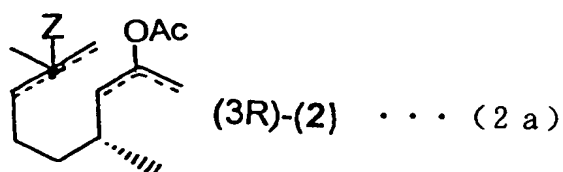
で示される (1 R, 6 S) - 2, 2, 6 - トリメチルシクロヘキシルメチルケトンであるトランス-2, 2, 6 - トリメチルシクロヘキシルメチルケトン。

【請求項 2】 トランス-2, 2, 6 - トリメチルシクロヘキシルメチルケトンの光学純度が 75 % e. e. 乃至 98 % e. e. である。請求項 1 記載のトランス-2, 2, 6 - トリメチルシクロヘキシルメチルケトン。

【請求項 3】 請求項 1 又は請求項 2 記載のトランス-2, 2, 6 - トリメチルシクロヘキシルメチルケトンを含む香料組成物。

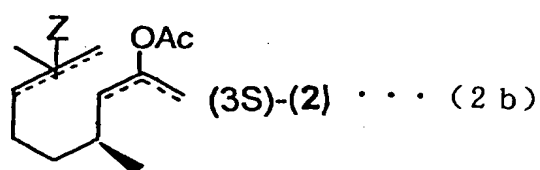
【請求項 4】 式 (2 a)

【化 3】



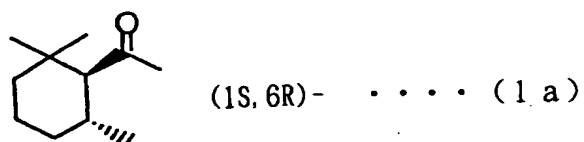
及び／又は式 (2 b)

【化 4】



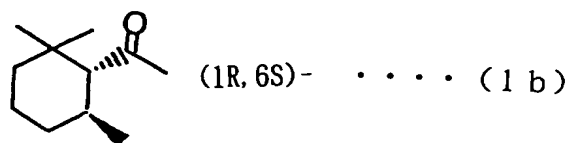
(式中、破線は二重結合又は単結合を示し、破線が単結合の場合、Zは水酸基又はメトキシ基を示す) で表わされる新規光学活性エノールアセテートを酸触媒の存在下に環化する式 (1 a)

【化 5】



及び／又は式 (1 b)

【化 6】



で表されるトランス-2, 2, 6-トリメチルシクロヘキシルメチルケトンの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は香粧品に使用される香料又は香料の中間体、さらに詳しくはトランス型の (1 S, 6 R) - 2, 2, 6 - トリメチルシクロヘキシルメチルケトン及び／又は (1 R, 6 S) - 2, 2, 6 - トリメチルシクロヘキシルメチルケトン、それらの製造方法、及びそれらを含む含有してなる香料組成物に関する。

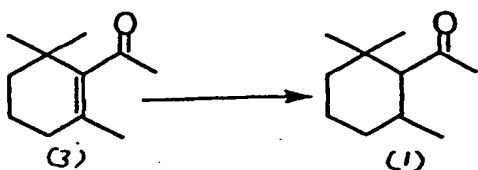
【0002】

【従来技術】

2, 2, 6 - トリメチルシクロヘキシルメチルケトン (1) に関しては以下に示す報告があるが、いずれもその香気に関する報告はされていない。ラセミ体の 2, 2, 6 - トリメチルシクロヘキシルメチルケトン (1) を合成した例として White, James D ら (J. Org. Chem. (1978), 43(23), 4555-6) は下式に示すように 2, 6, 6 - トリメチル-1-シクロヘキセニルメチルケトン (3) を液体アンモニア中イッテルビウム触媒で水素化し 81% の収率で (シス、トランス比は不明) を合成している。

【0003】

【化 7】

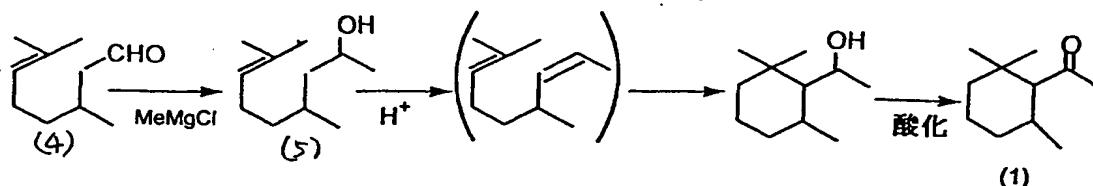


【0004】

また、Barnes R. A. ら (Int. Cong. Essen. Oils, 7th(1979), Meeting Date 1977, Volume 7, 253-6, Publisher, Japan Flavor Fragrance Manufacturers' Asso., Tokyo, Japan) は下式に示すように、シトロネラル (4) をメチルマグネシウムクロライドと反応させてホモシトロネロール (5) を得、これを酸で環化することを特徴とする方法を述べている。収率およびシス、トランス比は不明。

【0005】

【化 8】

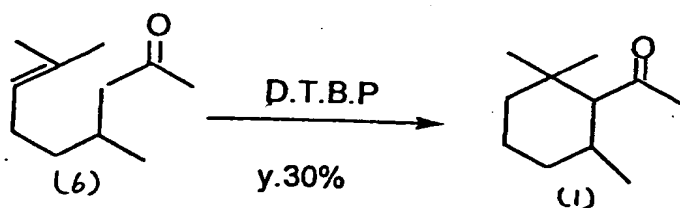


【0006】

M. Chatzopoulosら {*Revue Roumaine de Chimie*, 26, 2, 275-282 (1981)} は下式に示すように、4, 8-ジメチルノナン-2-オン (6) をラジカル開始剤 (D.T.B.P) を用いて 30% 収率で合成している。この場合もシス、トランス比は不明。

【0007】

【化 9】

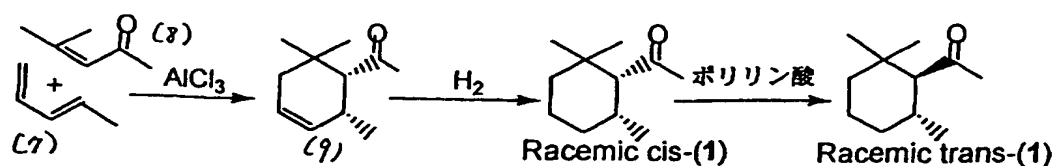


【0008】

また De Haan, Douwe R ら (特公昭 57-36252 号公報、DE 2353578) は下式に示すように、1, 3-ペンタジエン (7) とメシチルオキサイド (8) との Diels-Alder 反応で得られる 2, 6, 6-トリメチル-3-シクロヘキセニルメチルケトン (9) の水素化によりシス-2, 2, 6-トリメチルシクロヘキシルメチルケトン {ラセミック cis-(1)} を合成し、これをポリリン酸で処理することによりトランス-2, 2, 6-トリメチルシクロヘキシルメチルケトン {ラセミック trans-(1)} を合成している。

【0009】

【化 1 0】

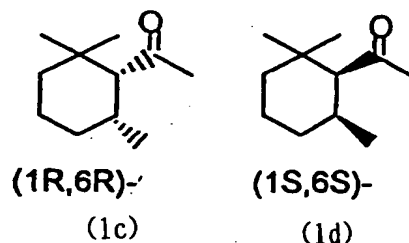


【0 0 1 0】

なお、光学活性体に関しては、Buchecker, Richardら {Helv. Chim. Acta(1973), 56(7), 2548-63} は下式に示すシス体、即ち (1 R, 6 R) 体 {式 (1 c)} 及び／又は (1 S, 6 S) 体 {式 (1 d)} を報告している。

【0 0 1 1】

【化 1 1】



【0 0 1 2】

しかし、彼等はこれらに関して、 α -シクロゲラン酸、 α -シクロゲラニアル、 α -ヨノン、 γ -ヨノンなどの絶対構造の研究という観点から誘導合成したものであり、その香気に関しては述べていない。また本発明化合物であるトランス体、即ち式 (1 a) で示される (1 S, 6 R) 体及び／又は式 (1 b) の (1 R, 6 S) 体に関してはなんら述べていないし、これらは公知化合物ではなかった。

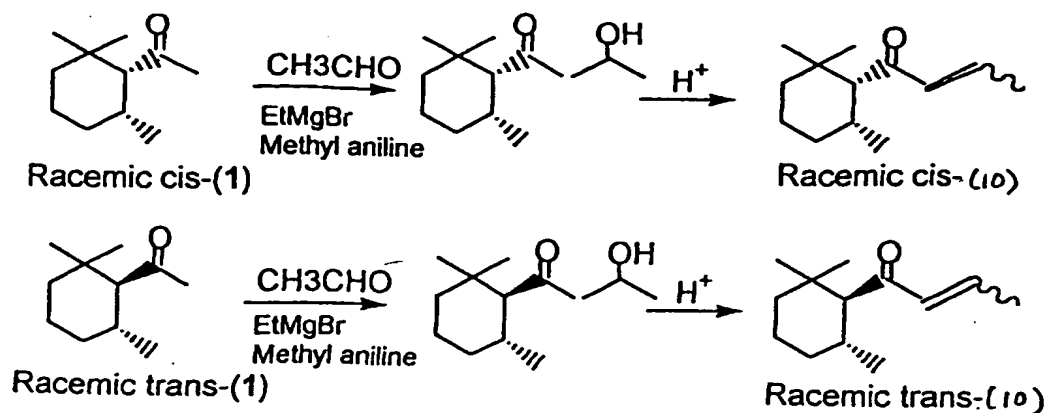
【0 0 1 3】

一方、2, 2, 6-トリメチルシクロヘキシルメチルケトン (1) から誘導される香料として、フルーティフローラル香料である 1-(2, 2, 6-トリメチルシクロヘキシル)-2-ブテン-1-オン (10) が知られている。この化合物のラセミ体に関しては、上述のDe Haan, Douwe Rら (特公昭57-36252号公報、DE 2353578) により、下記式に示す方法でシスおよびトランス体の 1-(2,

2, 6-トリメチルシクロヘキシル)-2-ブテン-1-オン {Racemic cis- (10)} 及び {Racemic trans- (10)} が製造されている。

【0014】

【化12】



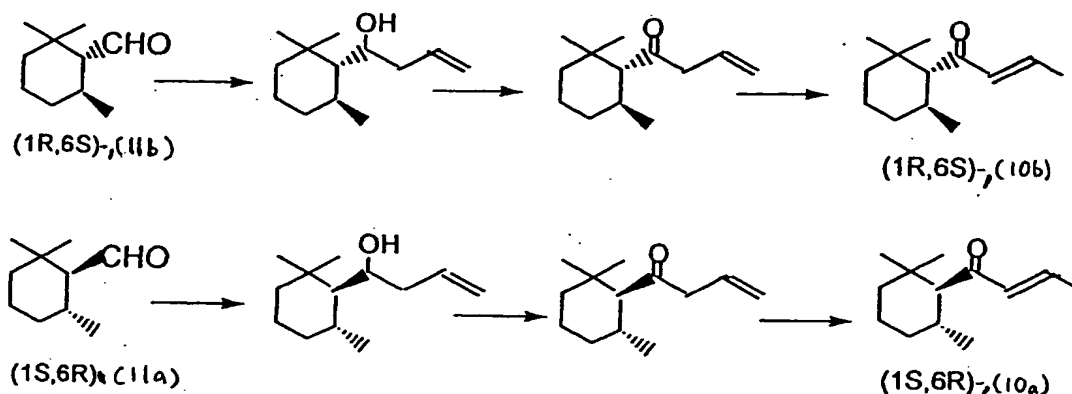
(式中、波線はシス又はトランス体を示す。)

【0015】

また、光学活性な1-(2, 2, 6-トリメチルシクロヘキシル)-2-ブテン-1-オン {(1S, 6R)-体を(10a)、(1R, 6S)-体を(10b)という} に関しては、本発明者ら(特許第2748184号)により、光学活性なジヒドロシクロシトラール[(1S, 6R)-体{式(11a)}及び/又は(1R, 6S)-体{式(11b)}]を原料として、下記の方法で合成されており、鏡像体間に大きな香気の差異があり、いずれもラセミ体とは異なった優れた香気特性を示すことが明らかにされている。

【0016】

【化 1 3】



【 0 0 1 7 】

【発明が解決しようとする課題】

近年、香粧商品の多様化により、香料素材に関しても、個性的で、優れた香気特性を有す新規香料素材の開発が望まれており、特に特徴あるユーカリ、ミント様、ホワイトフローラルな香料素材に関しては、調香師からの新規香料の開発要請が高かった。一方、優れたフルーティーフローラル香料である光学活性なトランスー（1 R， 6 S）及び／または（1 S， 6 R）－2， 2， 6－トリメチルシクロヘキシル－2－ブテン－1－オン（1 0）はラセミ体より優れた香気特性を有し、処方上高濃度で使用が望まれている。しかしながら高価であるためその使用に限界があるため、より安価な製造法の開発が望まれていた。

【 0 0 1 8 】

本発明の第一の目的は、調香師からの開発要請の高い個性的な優れたユーカリ、ミント様、ホワイトフローラルな新規な香料素材及びそのような香料素材を経済的に製造する方法を提供することにある。本発明の第2の目的は光学活性なトランスー（1 S， 6 R）－及び／又は（1 R， 6 S）－2， 2， 6－トリメチルシクロヘキシル－2－ブテン－1－オン（1 0）をより経済的に製造することを可能ならしめることにある。

【 0 0 1 9 】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記事情にかんがみ鋭意検討した結果、下記の新規なトランス体の（1 R， 6 S）－及び／または（1 S， 6 R）－2， 2， 6－トリメチルシク

ロヘキシルメチルケトン、ラセミ体とは異なった個性的な優れたユーカリ、ミント様、ホワイトフローラル様香気を有し、新規香料素材として非常に有用であることを見出した。またこの製法に関しても安価な新規製造法を開発し、本発明を完成した。なお、これら新規な光学活性なトランス-2, 2, 6-メチルシクロヘキシルメチルケトン { (1S, 6R)- 体 (1a) 及び／又は (1R, 6S)- 体 (1b) } の安価な新規製造法が可能となったことにより、これらを原料として用いることにより、ラセミ体より優れた香気特性を有する光学活性なトランス-1-(2, 2, 6-トリメチルシクロヘキシル)-2-ブテン-1-オン { (1S, 6R)- 体 (10a) 及び／又は (1R, 6S)- 体 (10b) } を従来法より安価に供給することも可能となったものである。

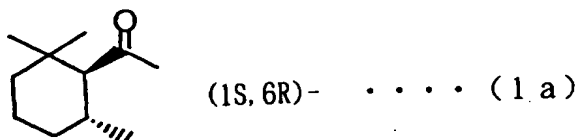
【0020】

すなわち、本発明は、

下記式 (1a)

【0021】

【化14】

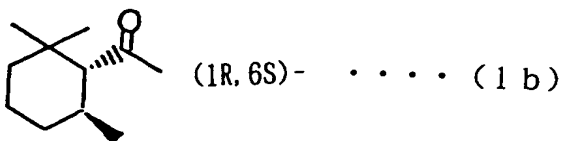


【0022】

で示される (1S, 6R)-2, 2, 6-トリメチルシクロヘキシルメチルケトン及び／又は式 (1b)

【0023】

【化15】

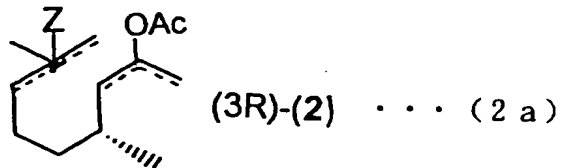


【0024】

で示される (1 R, 6 S) - 2, 2, 6 - トリメチルシクロヘキシルメチルケトンであるトランス - 2, 2, 6 - トリメチルシクロヘキシルメチルケトン、並びに式 (2 a)

【0025】

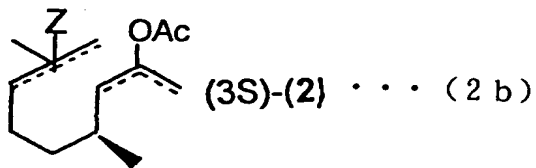
【化16】



及び／又は式 (2 b)

【0026】

【化17】



(式中、破線は二重結合又は単結合を示し、破線が単結合の場合、Zは水酸基又はメトキシ基を示す)

【0027】

で表わされる新規光学活性エノールアセテートを酸触媒の存在下に環化する上記式 (1 a) 及び／又は式 (1 b) で表されるトランス - 2, 2, 6 - トリメチルシクロヘキシルメチルケトンの製造方法を提供する。

【0028】

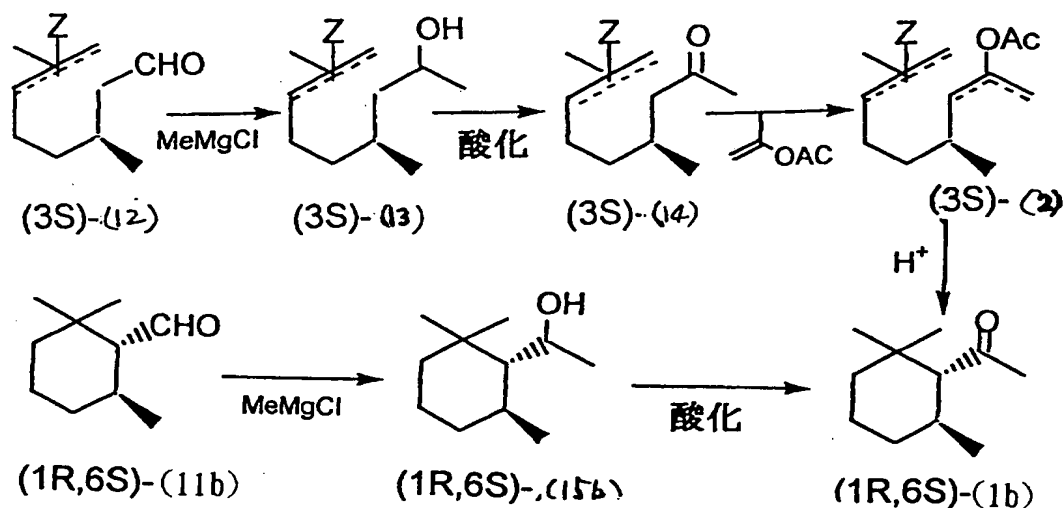
【発明の実施の形態】

以下本発明の詳細を説明する。

本発明においては、新規なトランス - (1 S, 6 R) 及び／又は (1 R, 6 S) - 2, 2, 6 - トリメチルシクロヘキシルメチルケトン (1) の製造法に関して、下記式に示される新規な製造法を開発した。

【0029】

【化 18】



【0030】

即ち、まず、トランスー(1R, 6S)−2, 2, 6−トリメチルシクロヘキシルメチルケトン(1b)の製造方法について説明する。

(3S)−体のメトキシシトロネラル(12、Zはメトキシ基)、7−ヒドロキシシトロネラル(12、Zは水酸基)およびシトロネラル(12、破線の片方が二重結合)などを原料として、メチルマグネシウムクロライドと反応させ、式(13)の2級アルコール体を合成する。この反応は原料物質としての(3S)−体のメトキシシトロネラル(12、Zはメトキシ基)、7−ヒドロキシシトロネラル(12、Zは水酸基)およびシトロネラルそれぞれ1当量に対し、メチルマグネシウムクロライドは0.95−2.5当量、望ましくは1.05−1.7当量であり、溶媒としてはテトラヒドロフラン(THF)、ジメチルエーテル、ジエチルエーテルから選ばれるものを用い、反応温度は−25℃乃至60℃好ましくは−5℃乃至25℃である。

【0031】

得られたエーテル溶液から溶媒を留去したのち、アルコールなどの溶媒と酸化剤を加えて酸化して、ケトン体(14)を得る。この酸化剤としては、銅クロム触媒などの脱水素触媒、ジョーンズ試薬など一般的な酸化剤が使用できる。アルコールと酸化剤の割合はアルコール1当量に対して、酸化剤は1.0乃至4.0当量、好ましくは1.1当量乃至3.0当量である。脱水素触媒の場合、溶媒と

しては無溶媒又はポリエチレングリコールなどのグリコールを用いて反応温度は 170℃乃至250℃である。得られたケトン { (3S) - (14) } 混合物から酸化剤を濾過して除くか、それを蒸留してさらに精製するか、又はそのまま、溶媒を必要に応じて加えて、イソプロペニルアセテートと酸触媒下反応させ、新規なエノールアセテート体 { (3S) - (2) } を得る。ケトン { (3S) - (14) } 1当量に対してイソプロペニルアセテート 1.0当量乃至4.0当量、酸触媒は0.1当量乃至1当量である。

【0032】

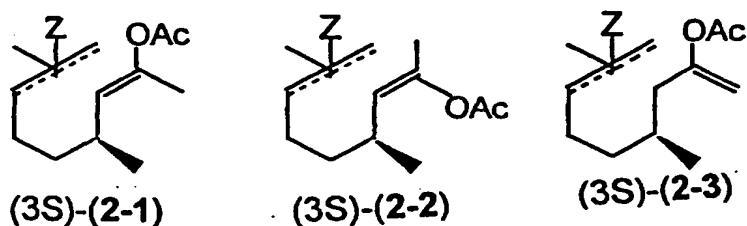
さらに得られたエノールアセテート体 { (3S) - (2) } を酸触媒で環化することにより目的化合物 (1R, 6S) (1b) が得られる。

【0033】

本発明の鍵物質である新規光学活性エノールアセテート体 { (3S) - (2) } は下式に示す三種の二重結合異性体 { (3S) - (2-1)、(3S) - (2-2)、(3S) - (2-3) } からなるが、これらは単離することなく混合物のままで、プロトン酸などの酸触媒と反応させることにより、高収率で目的化合物である (1R, 6S) (1b) を得ることが出来る。

【0034】

【化19】



【0035】

プロトン酸使用量としては、酸の種類により異なるが、通常は0.1当量から5当量の範囲で使用される。又、溶媒としては無くても問題無いが、トルエン、n-ヘプタンなどの炭化水素類、THF等のエーテル類等が使用できる。プロトン酸使用量としては、酸の種類により異なるが、通常エノールアセテート体 { (3S) - (2) } 1当量に対しては0.1当量から5当量の範囲で使用される。

反応温度は0℃乃至220℃、望ましくは25℃乃至160℃である。

【0036】

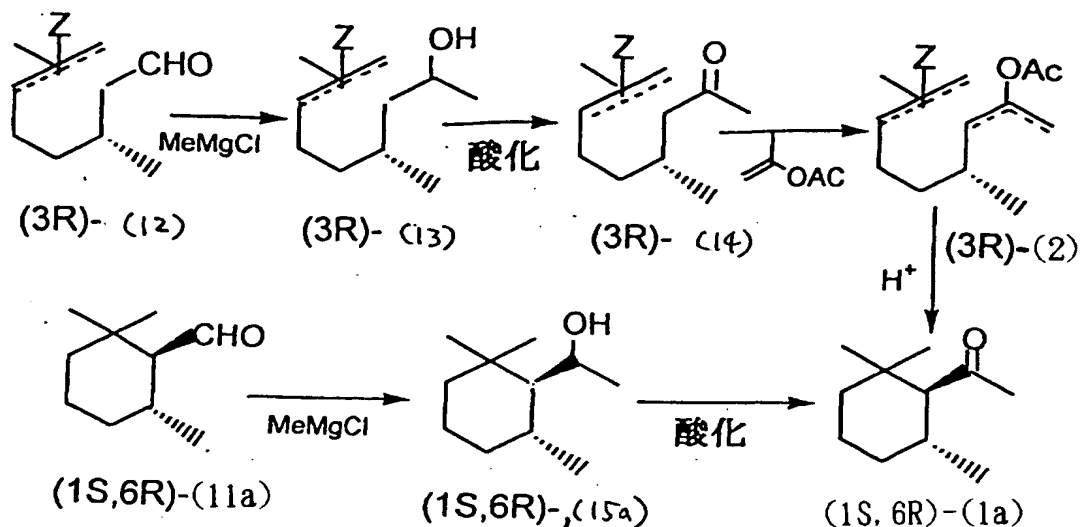
ここで使用されるプロトン酸としては、塩酸、硫酸、リン酸、ポリリン酸、パラトルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、アンバーリスト-15、硫酸担持活性白土およびナフィオンHなどが挙げられ、さらにゼオライト、シリカアルミナ、シリカゲル、なども触媒として使用が可能である。

【0037】

次に、上述した光学活性なトランスー(1R, 6S)-2, 2, 6-トリメチルシクロヘキシルメチルケトン(1b)の鏡像体である新規なトランスー(1S, 6R)-2, 2, 6-トリメチルシクロヘキシルメチルケトン(1a)は、下記に示すように、出発原料として(3R)-(12)を用いて合成できるエノールアセテート体{(3R)-(2)}を{(3S)-(2)}と同様に環化することにより合成できる。

【0038】

【化20】



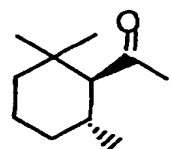
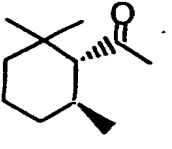
【0039】

このようにして合成される新規な光学活性トランスー(1R, 6S)-及び／又は(1S, 6R)-2, 2, 6-トリメチルシクロヘキシルメチルケトン{(1b)、(1a)}の光学純度は、本発明の反応工程においてラセミ化すること

がないので、原料の光学純度が反映される。即ち、高砂香料工業社製の (3 S) - または (3 R) - シトロネラル {両者とも光学純度 98 %e.e. (e.e. : 鏡像体過剰率)} を出発原料とした場合は、本発明化合物である (1 R, 6 S) - 体および (1 S, 6 R) - 体の光学純度はいずれも 98 %e.e. と非常に高く、表 1 に示すように、嗜好性が優れた香気特性を有したトランス - (1 R, 6 S) - 体化合物 (1 b) および (1 S, 6 R) - 体化合物 (1 a) が得られる。

【 0 0 4 0 】

【表 1】

化合物	絶対配置	%e. e.	香気
	(1S, 6R) - (1)	98.0	非常に鋭く拡散性が強い特徴的な心地良いミント様、樟脳様
	(1R, 6S) - (1)	98.0	特徴あるマリーン、オゾン、ホワイトフローラル香気、ミント様、樟脳様特徴は弱くなり、全体的に丸みをおびた香調

註) 評価サンプルは後記実施例 1 および 2 で製造したもの。

【 0 0 4 1 】

なお 98 %e.e. の光学純度の (1 a)、(1 b) を任意に混合して目的の光学純度を有したトランス - 体 (1) を調製できる。(1 a) 及び / 又は (1 b) の光学純度と香気特性の関係において、光学純度が高ければ高いほど香気特性は良くなるが、光学純度が 75 %e.e. 未満であると光学活性体の特徴が発現しにくくなり、香料としての価値は低下し、ラセミ体と類似した香気特性となる (後記実施例で比較値を示す)。

【 0 0 4 2 】

(1 a) 及び / 又は (1 b) は本発明の方法ばかりでなく、他の方法でも (1 S, 6 R) - 又は (1 R, 6 S) - ジヒドロシクロシトラール { (1 1 a) 又は (1 1 b) } をメチルマグネシウムクロライドと反応させ、(1 S, 6 R) - 又は 1 - { (1 R, 6 S) - 2, 2, 6 - トリメチルシクロヘキシル } - エタン -

1-オール { (15 a) 又は (15 b) } とし、これを銅クロム触媒等で酸化する方法でも製造できる (上記式化 18 参照)。

【 0 0 4 3 】

最近、光学活性な化合物の合成手法および分析手法の進歩により、光学活性な香料化合物の鏡像体の香気に関して、多くの報告がされるようになった {例えば 山本、香料 184巻、57-72ページ、1997年、T. Yamamoto, Current Topics in Flavors and Fragrances Ed. by Karl. A.D. Swift (1999), 33-58ページ}。

【 0 0 4 4 】

これらの中には、時に鏡像体間でその香気特性があたかも別の構造を有した化合物のごとく非常に大きく異なる場合もあるし、差異がほとんど認められない場合もある。また香気が大きく異なる場合においても、両鏡像体がラセミ体よりも、いずれも優れた香気を有する例や、一方だけが優れた香気特性を示し、一方があえていえば悪臭を示す例、さらに一方は、ほぼ無臭の例などが挙げられる。このように、現在すでに多くの事例が明らかになってきているにもかかわらず、ある新規な光学活性な化合物を、その化学構造から鏡像体間の香気特性の差異に関して予測することは、専門家をもってしてもとても不可能であり、実際に合成し香気を確認することによって始めて明らかになるものである。

【 0 0 4 5 】

本発明化合物の場合は驚くべきことに、鏡像体間で大きな差異が認められ、両鏡像体とも優れた香料素材となることが明かとなった。即ち、トランスー (1 S, 6 R) - 体 (1 a) の場合は非常に鋭く拡散性が強い特徴的な心地良いミント様、樟脳様の香気を示し、例えば従来使用されているユーカリ油を変調した調合香料などに有用であることが判明したが、トランスー (1 R, 6 S) - 体 (1 b) は特徴あるマリーン、オゾン、ホワイトフローラル香気を出し、ミント様、樟脳様特徴は少なくなり、全体が滑らかで丸い感じを持った香気を示し、ホワイトフローラルな香調を有した調合香料などに有用であることが判明した。

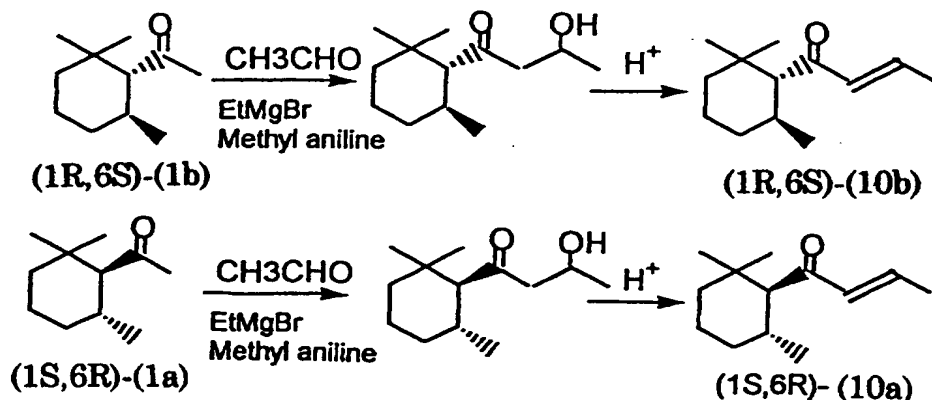
【 0 0 4 6 】

また、本発明化合物を原料として、下記に示す製法で、フローラル、フルーティー香料として有用な、光学活性なトランスー 1 - (2, 2, 6 - トリメチルシ

クロヘキシル) - 2-ブテン-1-オン { (1S, 6R) - 体 (10a)、(1R, 6S) - 体 (10b) } を安価に提供できる。

【0047】

【化21】



【0048】

即ち、トランス- (1S, 6R) - または (1R, 6S) - 2, 2, 6-トリメチルシクロヘキシルメチルケトン { (1a) または (1b) } をエチルマグネシウムブロマイドに代表されるアルキルマグネシウムブロマイド (またはクロライド) とN-メチルアニリン (またはその他のジアルキルアミン) とで生成するアルドール試薬と作用させた後、アセトアルデヒドと反応させ、アルドール体を合成し、これにPTS (パラトルエンスルホン酸) などのプロトン酸を脱水触媒として用い脱水することにより、(1S, 6R) - 及び/又は (1R, 6S) - 1-(2, 2, 6-トリメチルシクロヘキシル) - 2-ブテン-1-オン { (1S, 6R) - 体 (10a)、(1R, 6S) - 体 (10b) } が高選択率で合成される。

【0049】

【発明の効果】

かくして本発明の上記一般式 (1b) で示されるトランス- (1R, 6S) - および一般式 (1a) で表される (1S, 6R) - 2, 2, 6-トリメチルシクロヘキシルメチルケトンは特徴ある拡散性の強い、嗜好性の高い、独特な香気付与剤あるいは香気改良補強剤として使用でき、これらを香気成分として含有する香粧品類、保健衛生材料、医薬品などを提供することができる。

【 0 0 5 0 】

即ち、シャンプー、ボディシャンプー、リンス類、香水、コロン類、ヘヤトニック、ヘヤークリーム類、ボマード、その他育毛髪用化粧料基剤、白粉、口紅、その他の化粧料基剤や化粧料洗剤、石鹼、液体石鹼、皿洗い洗剤、洗濯用洗剤、ソフトナー類、室内芳香剤、ファーニチュアーケア、漂泊剤、消毒剤、殺虫剤、忌避剤、その他各種保健衛生用洗剤類、歯磨、マウスウォッシュ、トイレトペーパー、医薬品の服用を容易にするための賦香剤などに、そのユニークな香気を付与できる適当量を配合して商品価値を高めることができる。

【 0 0 5 1 】

また本発明化合物である一般式 (1 b) 及び (1 a) で示されるトランスー (1 R , 6 S) - および (1 S , 6 R) - 2 , 2 , 6 - トリメチルシクロヘキシルメチルケトン为原料として、フローラルフルーティー香料として有用な、光学活性な 1 - (2 , 2 , 6 - トリメチルシクロヘキシル) - 2 - ブテン - 1 - オンを安価に提供できる。

【 0 0 5 2 】

【実施例】

以下実施例をもって、本発明の詳細を説明するが、本発明はこれらになんら制約されるものではない。尚、以下の実施例や比較例において、得られた化合物の物性の測定には、次の機器を用いた。

NMR : D R X 5 0 0 (Bruker 社製)

G L C : 5 8 9 0 - 1 1 (Hewlett Packard 社製)

Gc-Column : ニュートラボンド

不斉収率は旋光度を測定するか光学活性分離カラムを用いて測定する。

【 0 0 5 3 】

参考例 1 { (3 S) - 4 , 8 - ジメチル - 7 - ノネン - 2 - オール : (3 S) - (1 3) の合成 }

吹き込み管 (塩化メチルの)、温度計、コンデンサー、攪拌器のついた 2 リットル 4 口フラスコに窒素気流中、マグネシウム (5 0 g)、テトラヒドロフラン (1 0 0 m l) をいれ、 4 0 ℃ に加熱し、これにヨウ素 (一片)、ヨウ化メチル (1 m l) を加えマグネシウムを活性化したのち、テトラヒドロフラン (6 0 0 m l) を加え攪拌下

、吹き込み管より塩化メチルガスを吹き込み40-45℃でマグネシウム粉末が消えるまで反応（2-3時間を要す）し、メチルマグネシウムクロライドのテトラヒドロフラン溶液を調製する。

【 0 0 5 4 】

反応終了後、室温まで冷却し、氷冷下、(3S)-シトロネラル（290g：高砂香料工業社製；光学純度：98%e.e）を3時間かけて滴下する。滴下後同温度で2時間かきまぜ反応を完結したのち冷却し、水(108g)のテトラヒドロフラン(200ml)溶液を滴下し未反応メチルマグネシウムクロライドおよび生成物アルコラートを分解し、生成した水酸化マグネシウムクロライドの固体をフィルターで除去し、得られた生成物のテトラヒドロフラン溶液をエバポレーターで濃縮し、濃縮油（316g）を得た。得られた濃縮油(316g)をウィッドマー蒸留器で蒸留し、(3S)-4,8-ジメチル-7-ノネン-2-オール {(3S)-(13)} 296g {b.p:70-71℃/13.3Pa(0.1torr.)}を得た。

【 0 0 5 5 】

得られた留分のガスクロマトグラフィーは99.8%であり、スペクトルデーターは下記の値を示した。

GC/MS (m/e); 170(M⁺, 10%), 152(2), 137(8), 109(70), 95(65), 82(100), 69(80), 55(50), 43(76)

IR (NaCl); 3343cm⁻¹(br)

NMR [δ (CDCl₃)] ; 5.10(t, 1H, J=7.1Hz), 3.89(dq 1H, J=12.8, 6.2Hz), 2.0(m, 2H), 1.68(s, 3H), 1.60(s, 3H), 1.55(m, 1H), 1.5(m, 1H), 1.4(m, 2H), 1.19(d, 3H, J=6.2Hz), 1.1(m, 1H), 0.91(d, 3H, J=6.6Hz)

【 0 0 5 6 】

参考例 2 {(3S)-4,8-ジメチル-7-ノネン-2-オン: (3S)-(14)の合成}

滴下ロート、温度計、コンデンサー、攪拌器のついた5リットル4口フラスコに、アセトン(2,000ml),および参考例1で合成した(3S)-4,8-ジメチル-7-ノネン-2-オール(240g)をいれ、氷冷下この溶液に滴下ロートに入れたジョーンズ試薬{水(520ml)、濃硫酸(165g)および三酸化クロム(112g)より調製}を4時間かけて滴下する。滴下後2時間攪拌したのち、亜硫酸水ナトリウムをクロム(VI)

の橙色が消えるまで少しずつ加える。分液して、下層を石油エーテル(1,000ml)で抽出する。抽出液を先の上層と合せると再び二層に分離してくるので、その下層を先の下層に加え、さらに石油エーテル500mlで3回抽出する。抽出液を合せて飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ついで飽和食塩水で洗浄した後、溶剤を留去し、得られた濃縮油を)をウィッドマー蒸留器で蒸留し、(3S)-4,8-ジメチル-7-ノネン-2-オン: (3S)-(14): 194g {b.p: 63°C/133Pa(1.0torr.)}を得た。

【 0 0 5 7 】

得られた留分のガスクロマトグラフィーは99.5%であり、スペクトルデータは下記の値を示した。

GC/MS (m/e); 168(M⁺, 19%), 150(8), 135(25), 110(58), 95(100), 85(42), 69(47), 43(64)

IR (NaCl); 1716cm⁻¹

NMR [δ (CDCl₃)] : 5.09(t, 1H, J=7.1Hz), 2.42(dd, 1H, J=5.6, 15.7Hz), 2.22(dd, 1H, J=8.2, 15.7Hz), 2.0(m, 1×3H), 1.68(s, 3H), 1.60(s, 3H), 1.3(m, 1H), 1.2(m, 1H), 0.91(d, 3H, J=6.6Hz)

【 0 0 5 8 】

参考例 3 {(3S)-4,8-ジメチル-2,7-(および-1,7-)-ノナジエン-2-イルアセテート: (3S)-(2)の合成}

温度計、コンデンサー、攪拌器のついた3,000mlの4口フラスコに窒素気流中、参考例 2 で合成した(3S)-4,8-ジメチル-7-ノネン-2-オン(168g)、イソプロペニルアセテート(200g)およびパラトルエンスルホン酸一水和物(19g)をいれ、攪拌下、90°Cで22時間反応させる。生成物をサンプリングしガスクロマトグラフィーで分析した結果、3種の(3S)-4,8-ジメチル-2,7-(および-1,7-)-ノナジエン-2-イルアセテート: (3S)-(2) {組成: 50.3%, 16.4%, 26.8%}の生成していることが、下記に示すようにマススペクトルスペクトルにより確認された。生成物は処理することなく、次の環化反応を行った。

【 0 0 5 9 】

3種の(3S)-4,8-ジメチル-2,7-(および-1,7-)-ノナジエン-2-イルアセテート

のマススペクトル

(3S)-[2-1]; 210(M^+ , 1%), 168(17), 150(68), 135(38), 109(77), 95(57), 85(100), 69(47), 43(100)

(3S)-[2-2]; 210(M^+ , 1%), 168(10), 150(57), 135(30), 109(68), 95(43), 85(98), 69(36), 43(100)

(3S)-[2-3]; 210(M^+ , 1%), 167(8), 150(64), 135(38), 109(100), 95(75), 85(30), 69(62), 43(94)

【 0 0 6 0 】

3種の(3S)-4,8-ジメチル-2,7-(および-1,7-)-ノナジエン-2-イルアセテート混合物のIR, NMRスペクトル

IR (NaCl); 1756 cm^{-1} , 1213 cm^{-1}

NMR [δ ($CDCl_3$)]; 5.06(t, 1H), 4.74(t, 1H, 10.6Hz), 2.11(s, 3H), 2.0(m, 2H), 1.66(s, 3H), 1.58(s, 3H), 1.1(m, 2H), 1.0(m, 1H), 0.91(d, 3H)

【 0 0 6 1 】

実施例 1 {(1R,6S)-2,2,6-トリメチルシクロヘキシルメチルケトン(1b)の合成}

参考例 3 で合成した 3 種の(3S)-4,8-ジメチル-2,7-(および-1,7-)-ノナジエン-2-イルアセテート混合物の反応液に、85%リン酸 (50g) およびトルエン(1,500 ml)を加え100℃で32時間反応させた。反応液を冷却し、水、飽和炭酸ナトリウム水溶液、ついで飽和食塩水で洗浄した後、溶剤を留去し、得られた濃縮油(ガスクロマトグラフィー純度: (1R,6S)-(1): 64.5%, (1S,6S)-(1): 1.1%およびその他未知少量多成分: 34.4%)を50段精密蒸留器で精留し、(1R,6S)-2,2,6-トリメチルシクロヘキシルメチルケトン: 71g {b.p:78℃/1197Pa(9torr.)}を得た。

【 0 0 6 2 】

得られた留分のガスクロマトグラフィーは98.6%であり、このものの旋光度は $[\alpha]_D = -23.80^\circ$ (c 1.00, EtOH, 24℃)を示し、またスペクトルデーターは下記の値を示した。

GC/MS (m/e); 168(M^+ , 34%), 153(10), 135(17), 125(20), 110(62), 99(100), 85(45), 69(89), 43(62)

IR (NaCl); 1708cm^{-1}

NMR [δ (CDCl_3)] : 2.16(s, 3H), 2.07(d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$), 1.8(m, 1H), 1.7(dq, 1H), 1.5(m, 2H), 1.4(ddd, 1H, $J=1.4, 3.3, 13.1$), 1.2(m, 1H), 0.96(s, 3H), 0.93(s, 3H), 0.9(m, 1H), 0.81(d, 3H, $J=6.3\text{Hz}$)

【 0 0 6 3 】

実施例 2 {トランス-(1S,6R)-2,2,6-トリメチルシクロヘキシルメチルケトン : (1a) の合成}

(3R)-シトロネラル (高砂香料工業社製 ; 光学純度 : 98% e.e) を出発原料として用い、参考例 1 ~ 3 および実施例 1 の合成処方と全く同じに反応させ、トランス-(1S,6R)-2,2,6-トリメチルシクロヘキシルメチルケトン (1a) を 73g {b.p: $78^\circ\text{C}/1197\text{Pa}(9\text{torr.})$ }, $[\alpha]_D = +23.98^\circ$ (c 1.00, EtOH, 24°C), ガスクロマトグラフィー純度 : 98.8% 得た。

【 0 0 6 4 】

参考例 4 {(1R,6S)-1-(2,2,6-トリメチルシクロヘキシル)-エタン-1-オール (15b) の合成}

吹き込み管 (塩化メチルの)、温度計、コンデンサー、攪拌器のついた 2 リットル 4 口フラスコに窒素気流中、マグネシウム (50g)、テトラヒドロフラン (100ml) をいれ、 40°C に加熱し、これにヨウ素 (一片)、ヨウカメチル (1ml) を加えマグネシウムを活性化したのち、テトラヒドロフラン (600ml) を加え、攪拌下、吹き込み管より塩化メチルガスを吹き込み $40\text{--}45^\circ\text{C}$ でマグネシウム粉末が消えるまで反応 (2-3 時間を要す) させ、メチルマグネシウムクロライドのテトラヒドロフラン溶液を調製する。

【 0 0 6 5 】

反応終了後、室温まで冷却し、氷冷下、光学純度が 98% e.e. の (1R,6S)-2,2,6-トリメチルシクロヘキシルカルバルデヒド (11) (290g : 高砂香料工業社製の光学純度が 98% e.e. の 7-メトキシシトロネラルを原料として、JP-2748184 の方法で製造 : ガスクロマトグラフィー組成 : (1R,6S)-(11) : 92.9%, (1S,6S)-(11) : 7.1%) を 3 時間かけて滴下する。滴下後同温度で 2 時間かきまぜ反応を完結したのち冷却し、水 (108g) のテトラヒドロフラン (200ml) 溶液を滴下し、未反応メ

チルマグネシウムクロライドおよび生成物アルコラートを分解し、生成した水酸化マグネシウムクロライドの固体をフィルターで除去し、得られた生成物のテトラヒドロフラン溶液をエバポレーターで濃縮し、濃縮油 (316g) を得た。得られた濃縮油 (316g) をウィッドマー蒸留器で蒸留し、(1R,6S)-1-(2,2,6-トリメチルシクロヘキシル)-エタン-1-オール (15b) 293g {b.p:60°C/33.25Pa(0.25torr.)} を得た。

【 0 0 6 6 】

スペクトルデータは下記の値を示した。

GC/MS (m/e): 170(M⁺, 0%), 152(1), 137(10), 125(45), 111(92), 95(19), 83(70), 69(100), 55(60), 41(49)

IR (NaCl): 3442cm⁻¹(br)

NMR [δ (CDCl₃)]: 4.14(q, 1H, J=6.9Hz), 1.7(m, 1H), 1.4(m, 2H), 1.3(m, 1H), 1.30(d, 3H, 6.9Hz), 1.2(m, 1H), 1.15(d, 3H, J=7.3Hz), 1.1(m, 1H), 1.0(m, 1H), 0.91(s, 3H), 0.90(s, 3H), 0.81(d, 1H, J=10.9Hz)

【 0 0 6 7 】

参考例 5 {(1R,6S)-2,2,6-トリメチルシクロヘキシルメチルケトン(1b)の合成}

参考例 4 で合成した、(1R,6S)-1-(2,2,6-トリメチルシクロヘキシル)-エタン-1-オール (15b) (250g) および予め水素で活性化した銅-クロム触媒 (12.5g) とを温度計、コンデンサー、攪拌器のついた500ミリリットル4口フラスコに入れ、加熱攪拌し、200°C、6時間反応させた。反応物を冷却し、触媒を濾取したのち、ウィッドマー蒸留器で蒸留し、(1R,6S)-2,2,6-トリメチルシクロヘキシルメチルケトン (1b) 224g {b.p:76-78°C/1197Pa(9torr.)} を得た。

【 0 0 6 8 】

得られた留分のガスクロマトグラフィー組成は、(1R,6S)-体(1b)93.9%、(1S,6S)-体(1d)6.1%であった。

【 0 0 6 9 】

参考例 6 {(1R,6S)-1-(2,2,6-トリメチルシクロヘキシル)-2-ブテン-1-オン(10b)の合成}

温度計、コンデンサー、攪拌器のついた500mlの4口フラスコに窒素気流中、臭化エチル(30.0g)とマグネシウム(5.9g)とから60mlのテトラヒドロフラン中で製造したエチルマグネシウムブロマイドのテトラヒドロフラン溶液(82ml)を氷冷下、攪拌しながら、N-メチルアニリン(23.8g)を70mlのトルエンに溶解した溶液を加える。このようにして新たに作った臭化N-メチルアニリンマグネシウム溶液を温度10-15℃に保ち、これに実施例1で合成した(1R,6S)-2,2,6-トリメチルシクロヘキシルメチルケトン(1b)(37g)のトルエン(37ml)溶液を30分で滴下し、さらに30分同温度で攪拌する。

【0070】

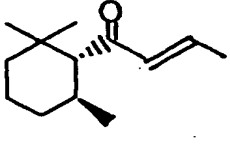
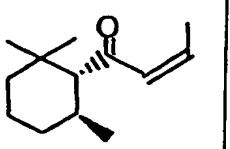
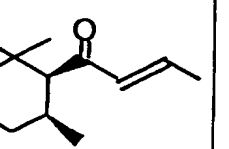
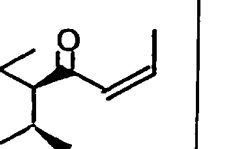
次にアセトアルデヒド(14.6g)のトルエン(15ml)溶液を0℃、30分で滴下し、滴下終了後さらに90分間攪拌した。この反応液に、3N塩酸(150ml)を氷冷下、攪拌しながら加え分解水洗分液し、有機層をさらに3N塩酸100mlで5回洗浄、分液した。得られたアルドール体(4-(2,6,6-トリメチル-2-シクロヘキシル)-4-オキソ-ブタン-2-オール)のトルエン溶液にパラトルエンスルホン酸(0.5g)を加えたのち加熱し、トルエン還流下、脱水反応により生成する水を分離し、脱水反応を完結させる。反応液に50mlの水を加え水洗分液したのち、50mlの重炭酸ナトリウム溶液および50mlの水で洗浄分液し、得られた有機層をエバポレーターで洗浄し、濃縮油45gを得る。これをウィッドマー蒸留器で蒸留し、(1R,6S)-1-(2,2,6-トリメチルシクロヘキシル)-2-ブテン-1-オン(10b){b.p.73-75℃/19.95Pa(0.15torr.)}, $[\alpha]_D^{25} = -16.10^\circ$ (c 1.00, EtOH, 24℃)}を28g得た。

【0071】

この留分のガスクロマトグラフィー組成は下記表2に示す異性体組成値を示し、香氣的に優れた特性を持っていた。

【0072】

【表 2】

異性体	 t-(1R, 6S)-(10)	 cis-(1R, 6S)-(10)	 t-(1S, 6S)-(10)	 cis-(1S, 6S)-(10)
組成	92.9%	5.8%	1.3%	0.1%

【0073】

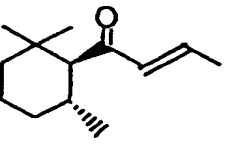
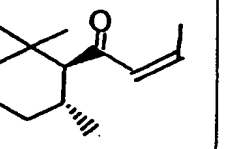
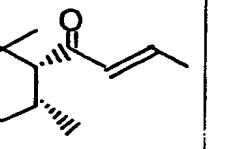
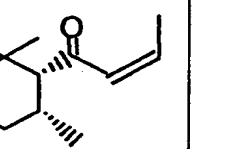
参考例 7 {(1S,6R)-1-(2,2,6-トリメチル-1-シクロヘキシル)-2-ブテン-1-オン (10a) の合成}

実施例 2 で合成した (1S,6R)-2,2,6-トリメチルシクロヘキシルメチルケトン (1a) (37g) を用い、参考例 6 と全く同じに反応させ、(1S,6R)-1-(2,2,6-トリメチルシクロヘキシル)-2-ブテン-1-オン (10a) {b.p.73-75℃/19.95Pa(0.15torr.), $[\alpha]_D^{25} = +15.52^\circ$ (c 1.00, EtOH, 24℃)} を 29g 得た。

この留分のガスクロマトグラフィー組成は下記表 3 に示す異性体組成値を示し、香氣的に優れた特性を持っていた。

【0074】

【表 3】

異性体	 t-(1S, 6R)-(10)	 cis-(1S, 6R)-(10)	 t-(1R, 6R)-(10)	 cis-(1R, 6R)-(10)
組成	93.1%	5.9%	1.0%	0.1%

【0075】

処方例 1 - 5

下記処方の方ゼア調のメンズコロムベースを作成した。

香料名

処方量 (重量部)

アリルアミルグリコレート

6

アミルサリシレート	60
4-(2,2,3-トリメチル-3-シクロペンテン-1-イル)- 2-エチル-2-ブテン-1-オール	7
ベンジルサリシレート	100
セドリルアセテート	10
シンナミックアルコール	5
クマリン	5
ジヒドロミルセノール	180
ジプロピレングリコール	150
オイゲノール	10
ゲラニルアセテート	2
ラバンジン	15
シトラール	5
レモンオイル カルフォルニア	20
p-t-ブチルジヒドロシンナンミックアルデヒド	12
リナロール	17
リナリルアセテート	70
ネリルアセテート	2
オレンジオイル	100
ターピネオール	7
ターピニルアセテート	5
テトラヒドロリナロール	70
トリプラー (IFF社製)	2
セダーウッドオイル	35
イラン FT-9237-B	10
パチュリオイル	25
計	930(重量部)

【 0 0 7 6 】

上記フーゼアベース930重量部と実施例1で合成した98%e.eの.(1a)70重量部と

を用いたメンズコロン用の嗜好性の高いフーゼア調フラグランス(処方1)を作成した。同様に実施例2で合成した98%e.e.の(1b)を上記(1a)に所定量混合して得られる各光学純度の(1a)およびラセミ体(1a,1bの等量混合物)各70重量部を用いて、下記フーゼアフラグランス(処方2-5)を作成した。これらの組成を表4に示す。

【0077】

【表4】

処方品名	処方1	処方2	処方3	処方4	処方5
上記フーゼアベース	920	930	930	930	930
98%e.e. (1a)	70	0	0	0	0
85%e.e. (1a)	0	70	0	0	0
75%e.e. (1a)	0	0	70	0	0
65%e.e. (1a)	0	0	0	70	0
ラセミ体(1a,1b等量)	0	0	0	0	70
計(重量部)	1000	1000	1000	1000	1000

【0078】

30人の専門パネラーにより、嗜好性の高い処方1と比較して処方2-5の中で、どの処方が処方1と同様な香調で嗜好性が高いか調査した。その結果8人が処方2(85%e.e.)は香調が良く似ていて好きであり、処方4、5はかなり異なると答えた。また19人は処方3(75%e.e.)はまあまあ香調が似ていて好きであるが、処方4および処方5はトップノートのバランスが悪くあまり好きでないと答えた。また3人は処方5は好きでないが、処方4も好きであると答えた。

【0079】

処方例6

下記処方のベジタブルグリーン調のシャンプーフラグランスの処方の中で、ユーカリ油(17重量部)の部分を実施例1で合成した98%e.e.の(1a)(17重量部)で置き換え、オリジナルより嗜好性の高いベジタブルグリーン調シャンプーフラグランスを作成した。

【0080】

使用香料名	処方 (重量部)
ユーカリ油	17
アリルアミルグリコレート	5
ベンジルアセテート	80
ベンジルベンゾエート	5
L-シトロネロール	15
L-シトロネリルアセテート	5
シクラメンアルデヒド	7
ジヒドロミルセノール	9
ジヒドロミルセニルフォーマート	5
ジメチルオクタノール	2
ジプロピレングリコール	60
ゲラニオール	45
ゲラニルアセテート	15
ジヒドロジャスモン酸メチル	70
ヘリオトロピン	5
シス-3-ヘキセノール	10
シス-3-ヘキセニルアセテート	10
ヘキシルシンナミックアルデヒド	50
インドール	1
シスジャスモン	1
L-ローズオキサイド	1
シトラール	2
リナロール	150
リナリルアセテート	40
ネロール	20
ネロリドール	5
ネリルアセテート	5
オレンジテルペンインポート	62

フェニルアセトアルデヒドジメチルアセタール	3
フェニルエチルアセテート	8
フェニルエチルアルコール	15
スチラリルアセテート	6
ターピネオール	51
トリプラー (IFF社製)	15

計 1000

【0081】

処方例 7

実施例 2 で合成した 98%e.e. の (1b) を用いて下記処方の嗜好性の高いホワイトフローラル調フレグランスを作成した。

【0082】

使用香料名	処方 (重量部)	98%e.e. (1b)
	15	
アルデヒド C9	1	
ベンジルサリシレート	40	
L-シトロネロール	100	
L-シトロネリルアセテート	10	
シクラメンアルデヒド	10	
p-イソブチルジヒドロシンナミックアルデヒド	3	
ジヒドロジャスモン酸メチル	140	
シス-3-ヘキセニルアセテート	1	
ヘキシルシンナミックアルデヒド	100	
インドール	2	
4-(4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)- シクロヘキシルカルバルデヒド	200	
L-ラウリナル	35	
p-t-ブチルジヒドロシンナミックアルデヒド	100	
リナロール	50	

ヘキシルベンゾエート	15
フェニルエチルアセテート	10
フェニルエチルアルコール	50
フェニルエチルサリシレート	25
ローズオキサイド	2
イソカンフィルシクロヘキサノール	60
トリプラール（IFF社製）	1
ベンジルプロピオネート	30
計	1000

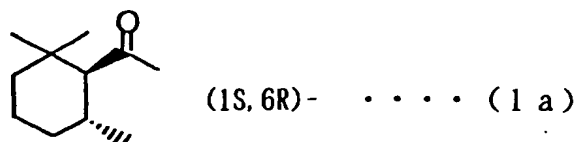
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 個性的なユーカリ、ミント様、ホワイトフローラルな新規な香料素材
およびその製造方法を提供すること

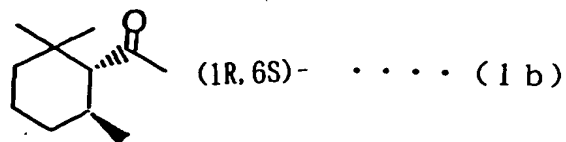
【解決手段】 式(1a)

【化1】



で示される(1S, 6R)-2, 2, 6-トリメチルシクロヘキシルメチルケトン及び／又は式(1b)

【化2】



で示される(1R, 6S)-2, 2, 6-トリメチルシクロヘキシルメチルケトンであるトランス-2, 2, 6-トリメチルシクロヘキシルメチルケトン、およびその製造方法。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000169466]

1. 変更年月日	1999年 3月 4日
[変更理由]	住所変更
住 所	東京都大田区蒲田五丁目37番1号
氏 名	高砂香料工業株式会社